

Aus der Frauenklinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
(Direktor: Professor Dr. K. G. Ober)

INTRAVENÖSE GLUCOSETOLERANZ BEI FRAUEN MIT GUT- UND BÖSARTIGEM BRUSTBEFUND

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Annemarie Roehrig geb. Drechsel
aus Nürnberg

1976 # 461

Aus der Frauenklinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
(Direktor: Professor Dr. K. G. Ober)

INTRAVENÖSE GLUCOSETOLERANZ BEI FRAUEN MIT GUT- UND BÖSARTIGEM BRUSTBEFUND

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Annemarie Roehrig geb. Drechsel
aus Nürnberg

Gedruckt mit Erlaubnis des Fachbereichs Medizin
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. E. Rügheimer

Referent: Prof. Dr. K.-G. Ober

Tag der mündlichen Prüfung: 09. Dezember 1976

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. EINLEITUNG.....	1
II. UNTERSUCHTE PATIENTEN UND UNTERSUCH- UNGSGANG.....	3
III. CHEMISCHE NACHWEISE.....	5
1. Glucose.....	5
2. Insulin.....	7
3. Glykogen.....	10
4. Lactat.....	12
5. Pyruvat.....	14
6. Beta-Hydroxybutyrat.....	15
7. Freies Glycerin.....	17
8. Anorganisches Phospat.....	19
IV. STATISTISCHE METHODEN.....	21
V. ERGEBNISSE	25
1. Mittelwertsvergleiche.....	25
2. Reaktionsflächen.....	31
3. Korrelation/Regression.....	31
VI. BESPRECHUNG.....	33
VII. ZUSAMMENFASSUNG.....	37
VIII. LITERATUR.....	39
IX. ANHANG	



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546221_0071

I. EINLEITUNG

Zur Frage der Syntropie von Diabetes mellitus und Carcinom sind in den letzten Jahren eine ganze Reihe von Arbeiten publiziert worden (9/14/16/19/20/21/23/27). Die Ergebnisse sind unterschiedlich. Es wird sogar im gewissen Sinne ein Ausschließungsverhältnis angenommen, bedingt durch eine gegensätzliche Stoffwechsellaage, die beim Diabetes in Richtung Acidose, beim Krebs in Richtung Alkalose verschoben sei (15). Diese Untersuchungen kamen jedoch fast ausschließlich aus pathologisch-anatomischen Instituten und betreffen lediglich Sektionsmaterial ohne Berücksichtigung der Diabetes-Morbidität der Gesamtbevölkerung. Die Diabetes Häufigkeit läßt sich mit den heutigen Methoden ziemlich genau feststellen. Heute wird eine Morbidität von knapp 3% angenommen (17).

In einer prospektiven Studie konnte in den Jahren 1971 bis 1973 an der Erlanger Universitäts-Frauenklinik bei 837 Frauen mit Mammacarcinom und gutartigen Tumoren und Erkrankungen die Häufigkeit pathologischer Glucosetoleranz bestimmt werden. Frauen mit einem Brustkrebs (n = 327) hatten zu 22% einen manifesten und zu 7% einen subklinischen Diabetes. Gegenüber Frauen mit gutartigem Brustbefund war die Diabetes Häufigkeit gut zweimal so hoch. Durch die Bildung von matched pairs unter Berücksichtigung diabetogener Faktoren wie Alter und Übergewicht wurde deutlich, daß die zwei- bis dreifach höhere Diabetes Häufigkeit bei Frauen mit Brustkrebs nicht ausschließlich durch ein höheres Alter, Übergewicht oder Menopause bedingt ist. Während sich bei Frauen mit

Fibroadenom, Mastopathia cystica fibrosa oder Lipom, Granulom, Fibrose eine Diabetes Häufigkeit von 1 bis 3% findet, haben Frauen mit proliferierenden Befunden (einschließlich eines Carcinoma in situ) zu 7% eine Glucoseintoleranz. Die überraschend höhere Diabetesrate von 14% bei Frauen mit Papillomen erklärt sich durch ein höheres Alter und die häufigere Adipositas dieses Kollektivs (20/21).

Ziel der Studie war es, prospektiv die Glucosetoleranz bei Frauen, die wegen eines klinischen oder mammographischen Brustbefundes zur Abklärung stationär aufgenommen wurden, zu bestimmen. Außerdem sollte die Insulinsekretion auf den Glucosereiz sowie das Blutglykogen unter der Belastung mit Glucose neben Parametern des Fettstoffwechsels wie freiem Glycerin, Lactat, Pyruvat, Beta-Hydroxybutyrat und anorganischem Phosphat überprüft werden. Mathematische und statistische Methoden sollten helfen, das komplexe System der Glucosehomöostase besser zu beschreiben. Schließlich sollte die prospektive Studie auch darüber Auskunft geben, ob die intravenöse Glucosetoleranz bei Vorliegen eines Malignoms im Vergleich zu gutartigen Befunden ähnlich unterschiedliche Befunde zeigt, wie es bei oralen Glucosetoleranztests in früheren Studien aufgefallen war.

II. UNTERSUCHTE PATIENTEN UND UNTERSUCHUNGSGANG

Im Zeitraum vom 1. Oktober 1975 bis zum 31. November 1975 wurde bei insgesamt 94 Frauen der Universitäts-Frauenklinik Erlangen-Nürnberg die intravenöse Glucosetoleranz bestimmt. Anlass zur stationären Aufnahme war ein klinischer Tastbefund bzw. ein Mammographiefund, der eine Biopsie rechtfertigte. Frauen mit einem bekannten Diabetes mellitus wurden aus dem Kollektiv herausgehalten. Nach dreitägiger kohlenhydratreicher Ernährung (200-250 g KH) und einer Fastenperiode von 8 Stunden wurde morgens zwischen 8 und 9 Uhr intravenös mit Glucose (0,33 g/kg KG) belastet. Während der gesamten Untersuchungsdauer von 60 Minuten verblieben die Patienten auf einer Untersuchungs-liege. Vor der intravenösen Injektion von Glucose wurden die Nüchternkonzentrationen von Blutglucose, Seruminsulin, Blutglykogen, Lactat, Pyruvat, Beta-Hydroxybutyrat, freiem Glycerin und anorganischem Phosphat bestimmt. Nach Injektion von Glucose in die Cubitalvene wurden die Konzentrationen von Blutglucose und Seruminsulin nach 5, 10, 20, 30, 45 und 60 Minuten, die Konzentrationen von Lactat, Pyruvat, Beta-Hydroxybutyrat, freiem Glycerin und anorganischem Phosphat nach 30 und 60 Minuten gemessen.

An einem der darauffolgenden Tage wurde die Patientin in Intubationsnarkose operiert. Der Tastbefund oder mammographisch verdächtige Bezirk wurde excidiert. Die anschließende Untersuchung des Operationspräparates erfolgte im histologischen Labor der Klinik. Im einzelnen wurden folgende histologische Diagnosen gestellt:

Lipom, Granulom, Fibrose, unauffälliges
Gewebe (n = 15)
Fibroadenom (n = 17)
Mastopathia cystica fibrosa (n = 10)
Papillom (n = 7)
Proliferierende Papillomatose (n = 7)
Proliferierende Mastopathie (n = 6)
Lobuläres Carcinoma in situ (n = 3)
Carcinom (n = 29)

Frauen mit einem Carcinom der Mamma hatten ein
Durchschnittsalter von 55 Jahren (Schiefe -0,24).
Frauen mit einem gutartigen Brustbefund hatten ein
Durchschnittsalter dagegen von 42 Jahren (Schiefe +0,36).
Das Durchschnittsgewicht war mit 68 bzw. 64 kg in beiden
Kollektiven etwa gleich.

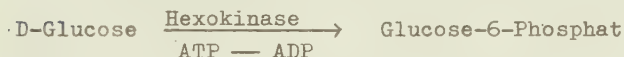
III. CHEMISCHE NACHWEISE

1. Glucose

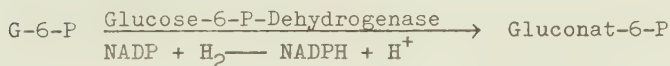
Die Bestimmung der Glucosekonzentration im Blut erfolgte nach der enzymatischen Methode der Firma C.F. Boehringer, Mannheim.

Prinzip:

Durch das Enzym Hexokinase wird die Bildung von Glucose-6-Phosphat aus D-Glucose katalysiert. Die Phosphatgruppe liefert das energiereiche Adenosintriphosphat (ATP).



Das Enzym Glucose 6-Phosphat-Dehydrogenase führt Glucose-6-Phosphat in Gegenwart von NADP in Gluconolacton-6-Phosphat über.



Die aus dem Wasserstoffakzeptor NADP entstehende Menge an NADPH ist äquivalent der Glucosemenge. Bei einer Wellenlänge von 366 nm wird photometrisch die Menge des entstandenen NADPH bestimmt.

Reagenzien:

1. Triäthanolaminpuffer 0,3 M
2. Nicotinadenin-dinucleotid (NAD) 0,012 M
3. Adenosintriphosphat (ATP) 0,016 M
4. Hexokinase 1 mg/ml
Glucose-6-P-Dehydrogenase 2 mg/ml
5. Perchlorsäure 0,33 M

Durchführung:

Sofort nach der Blutentnahme wird 0,1 ml Vollblut mit 1,0 ml Perchlorsäure enteiweißt und anschließend 5 - 10 Minuten bei ca. 3000 U/min zentrifugiert. In eine Glasküvette von 1 cm Schichtdicke pipettiert man 0,2 ml des Überstandes. Dazu gibt man 2,6 ml Pufferlösung, 0,1 ml NAD und 0,1 ml ATP. Mit einem Plastikspatel wird gemischt und am Photometer die Extinktion E_1 bei 366 nm gegen Luft gemessen. Dann gibt man 0,02 ml des Gemisches aus Hexokinase und Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase dazu, mischt mit dem Plastikspatel und wartet ca. 10 Minuten bis zum Stillstand der Reaktion. Dann wird die Extinktion E_2 gemessen.

Berechnung:

$$E_1 - E_2 = \Delta E$$

Eine Extinktionsdifferenz von 0,1 bei 3,02 ml Küvetteninhalt entspricht bei einer Wellenlänge von 366 nm 0,0915 μ Mol NADPH bzw. 16,47 μ g Glucose.

$$\Delta E \cdot 164,7 = \mu\text{g Glucose} / \text{Küvetteninhalt}$$

Unter Berücksichtigung der durch die Enteiweißung eingetretenen Verdünnung ergibt sich:

$$\Delta E \cdot 893,5 = \text{mg Glucose} / 100 \text{ ml Vollblut}$$

2. Insulin

Die Bestimmung der Insulinkonzentration im Blut erfolgte nach der radioimmunologischen Methode der Firma C.F. Boehringer, Mannheim.

Prinzip:

Insulin kann durch einen spezifischen Antikörper gebunden werden. Insulin und Radioinsulin (Insulin-J-125) konkurrieren um den Insulin-Antikörper. Je mehr Insulin die Probe enthält desto weniger Tracer (Radioinsulin) wird in der Antigen-Antikörper-Reaktion gebunden. Nach Abtrennung des ungebundenen Radioinsulin bestimmt man die Menge des gebundenen Radioinsulin und kann daraus auf die Menge des Insulins der Probe schließen. Der Insulin-Antikörper ist an die Innenwand von Polystyrolgläsern gebunden. Nach Reaktion mit dem zu bestimmenden Insulin und dem Radioinsulin wird das nicht gebundene Radioinsulin durch Ausgießen entfernt. Dann wird die Radioaktivität des Antigen-Antikörper-Komplexes auf der Polystyroloberfläche mit einem Szintillationszähler gemessen. Die Methode lehnt sich an die Angaben von K.J. CATT und G.W. TREGGAR (4) an.

Reagenzien:

1. Insulin-J-125, Phosphatpuffer 40 mM
2. Flasche 1 - 5 mit lyophilisiertem Insulin-Standard mit steigender Insulin-Konzentration im Bereich von 10 - 300 μ U/ml und 40 mM Phosphatpuffer. Genaue Angaben der Konzentration im Protokollblatt der Packungsbeilage.

3. Leerwert-Gläschen (LW)
4. Standard-Gläschen a bis e mit Insulinantikörpern vom Meerschweinchen
5. Probegläschen mit Insulinantikörpern vom Meerschweinchen

Herstellung der Reagenzien:

1. Inhalt der Flasche Insulin-J-125 mit 50 ml bidest. Wasser unter Umschwenken lösen und 30 Minuten stehen lassen. Dann in ein 300 ml großes Gefäß gießen. Die Flasche mit 50 ml bidest. Wasser nachspülen und ebenfalls zu dem Reagenzgemisch geben. Man füllt mit weiteren 200 ml bidest. Wasser auf und mischt gut.
2. Inhalt der Flasche 1 des Insulin-Standard mit 2 ml bidest. Wasser lösen.
3. Inhalt der Flaschen 2 - 5 des Insulin-Standard mit je 1 ml bidest. Wasser lösen.

Durchführung:

Mit den Insulin-Standard-Lösungen der gleichen Chargennummer wird eine Dreifachbestimmung zur Ermittlung der Eichgeraden durchgeführt. An dieser Eichgeraden wird aus der gemessenen Aktivität die Insulin-Konzentration der Proben abgelesen. Für jede Serum-Probe wird mindestens eine Doppelbestimmung durchgeführt.

Die Deckel der benötigten Gläser werden vorsichtig abgehoben und verworfen. Die Gläser werden beschriftet und in passende Reagenzglasständer gestellt. Die Pipettierschritte sollten kurz hintereinander erfolgen. Gemischt wird durch

rasche Zugabe des Tracers (Insulin-J-125). In die Leerwertgläschen pipettiert man 0,1 ml Lösung 1 und 1 ml der Insulin-J-125-Lösung. In die Standardgläschen a - e werden jeweils 0,1 ml der Lösungen 1 - 5 und 1 ml der Radioinsulin-Lösung pipettiert, d. h. in Gläschen a gibt man 0,1 ml der Lösung 1, in Gläschen b 0,1 ml der Lösung 2 usw. In die Probengläschen pipettiert man 0,1 ml des Patientenserum und 1 ml der Radioinsulin-Lösung. In das Protokollblatt der Packungsbeilage trägt man die Bezeichnung der Seren in die Spalte Serumbezeichnung ein. Die Gläschen läßt man unverdeckelt 15 - 19 Stunden bei $+ 4^{\circ} \text{C}$ inkubieren. Dann wird die Lösung aus den Gläschen mit einer Wasserstrahlpumpe abgesaugt. Mit einer Spritzflasche füllt man in jedes Gläschen Leitungswasser von ca. $+ 20^{\circ} \text{C}$ und saugt sofort wieder ab. Dann wird die Radioaktivität der Gläschen bei konstanter Zählzeit mit einem Szintillationszähler mit Natriumjodidkristall, eingestellt auf J-125, gemessen.

Berechnung:

Die Radioaktivität der Gläschen wird in Impulsen (Imp) angegeben. Die Werte der Gläschen trägt man in Spalte IIa des Protokollblattes ein. Man berechnet die Mittelwerte und trägt sie in Spalte IIb ein. Der Mittelwert aus den Leerwerten wird von dem Mittelwert der Standard-Insulin-Gläschen abgezogen und in Spalte III eingetragen. Auf Impuls-Netzpapier wird die Eichgerade ermittelt:

x-Achse: $\mu\text{E/ml}$ Standard (eingedruckte Werte aus Spalte IV)

y-Achse: Radioaktivität (Imp) der Standard-Insulin-Gläschen (Werte aus Spalte III)

Durch die so ermittelten Punkte zieht man die Eichgerade. Aus der gemessenen Aktivität der Proben (Spalte III) liest man mit Hilfe der Eichgeraden die Insulin-Konzentration der Proben ab.

3. Glykogen

Die Bestimmung des Glykogens im Vollblut wurde nach der Methode von PFLÜGER in der Modifikation von FÖRSTER und MEHNERT (7) durchgeführt.

Prinzip:

Die organischen Blutbestandteile werden durch Kochen mit Kalilauge zerstört und anschließend Glykogen mit absolutem Alkohol ausgefällt. Der getrocknete Niederschlag wird mit Salzsäure aufgenommen und hydrolysiert. Dann erfolgt die Neutralisation mit Natronlauge. Das zu Glucose hydrolysierte Glykogen wird mit Glucose-oxydase/Peroxydase nachgewiesen. Zur Berücksichtigung der Eigenfärbung wird ein Parallelansatz mitgeführt. Die vorhandene Blutglucose wird bei Kochen in Kalilauge zerstört. Die anschließende Glucosebestimmung mit der enzymatischen Bestimmung nach HUGGET und NIXON entspricht quantitativ der im Vollblut vorhandenen Glykogenkonzentration.

Glucose-Oxydase ist ein FAD-Enzym, das folgende Reaktion katalysiert:



Das Enzym gibt den Wasserstoff an Luftsauerstoff unter Bildung von Wasserstoffperoxyd ab.



Als Indikatorenzym wird Peroxydase verwendet, das ein Chromogen (o-Tolidin, o-Dianisidin) unter Verbrauch von H_2O_2 zum Farbstoff oxydiert. Die entstehende Farbstoffmenge wird photometrisch bei einer Wellenlänge von 436 nm gemessen.

Reagenzien:

1. 49 % Kalilauge
2. Alcohol absol.
3. 2n HCL
4. 2n NaOH
5. Phosphatpuffer pH = 7
6. Glucose-Oxydase 250 $\mu\text{g/ml}$
7. Peroxydase 40 $\mu\text{g/ml}$
8. o-Dianisidinhydrochlorid 6,6 mg/ml
9. D-Glucose 91 $\mu\text{g/ml}$

Phosphatpuffer, Peroxydase und Glucoseoxydase ergeben zusammen Lösung 1. Das Glucosereagenz besteht aus einer Mischung von Lösung 1 mit Lösung 2 (o-Dianisidinhydrochlorid) im Verhältnis 100 : 1. Ein mit Glykogen p.A. angesetzter Standardwert wird mitgeführt.

Durchführung:

Sofort nach der Blutentnahme werden 5 ml Vollblut zusammen mit 5 ml 49 % Kalilauge von + 4° C in ein großes Zentrifugenglas gegeben. Nach Mischen wird 60 Minuten in einem kochenden Wasserbad erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Glykogen mit 13 ml Alcohol absol. ausgefällt. Nun läßt man die Probe ca. 36 Stunden im Kühlschrank stehen. Nach einstündigem Zentrifugieren bei 4000 u/min und vorsichtigem Dekantieren des Überstandes wird der getrocknete Niederschlag mit 5 ml 2n Salzsäure aufgenommen. Zur Hydrolyse erhitzt man 60 Minuten im kochenden Wasserbad. Nach dem Abkühlen wird das Hydrolysat mit 5 ml 2n NaOH in ein 10 ml Reagenzglas gegeben und mit Aqua dest. auf 10 ml aufgefüllt. Dann filtriert man und macht mit dem Filtrat eine enzymatische Bestimmung der durch Hydrolyse aus dem Glykogen entstandenen Glucose.

0,5 ml des Filtrates werden mit 2,5 ml Glucose-reagenz versetzt. Die Ablesung erfolgt gegen den Reagenzienleerwert (2,5 ml Lösung 1 und 0,5 ml Aqua dest.) . Um die Eigenfärbung des Hydrolysates auszuschalten wird parallel dazu 0,5 ml des Filtrates mit 2,5 ml Lösung 1 gemischt und gegen den Reagenzienleerwert gemessen. Dazu werden 4 mit Glykogen p. A. angesetzte Standardwerte mitgeführt. Von jeder Probe wurde eine Doppelbestimmung durchgeführt.

Berechnung:

$$\frac{E_{\text{Probe}} - E_{\text{Eigenfärbung}} \cdot 4 \cdot 9,1}{E_{\text{Standard}}} = \text{mg Glykogen/100 ml}$$

4. Lactat

Die Bestimmung der Lactatkonzentration im Blut erfolgte nach der enzymatischen Methode der Firma C.F.Boehringer, Mannheim.

Prinzip:

Das Enzym Lactat-Dehydrogenase katalysiert die Oxydation von L-Lactat zu Pyruvat durch NAD.



Durch einen Überschuß an NAD, durch alkalisches Milieu und durch Abfangen des gebildeten Pyruvats mittels Hydrazin wird das Gleichgewicht der Reaktion völlig auf die Seite von Pyruvat und NADH verschoben. Das dem Lactat äquivalente NADH wird photometrisch bei einer Wellenlänge von 366 nm bestimmt. Die Bestimmung erfolgt nach H.J.HOHRST (12).

Reagenzien:

1. Glycinpuffer 0,5 M, Hydrazin 0,4 M
2. NAD 27 mM
3. LDH ≥ 650 U/ml
4. Perchlorsäure 0,6 n

Durchführung:

Sofort nach der Blutentnahme werden 0,5 ml Vollblut mit 1,0 ml 0,6 n Perchlorsäure enteiweißt und anschließend 10 min bei ca. 3000 U/min zentrifugiert. In Reagenzgläser pipettiert man in dieser Reihenfolge: 2ml Puffer-Hydrazin-Gemisch, 0,2 ml Überstand nach Enteiweißung, 0,2 ml NAD-Lösung und 0,02 ml LDH-Lösung. Ein Reagenzienleerwert wird mitgeführt. Man mischt und läßt genau eine Stunde bei 25° C im Wasserbad stehen. Dann gießt man in Glasküvetten von 1 cm Schichtdicke und mißt die Extinktion der Proben und des Leerwertes gegen Luft bei einer Wellenlänge von 366 nm.

Berechnung:

$$E_{\text{Probe}} - E_{\text{Leerwert}} = \Delta E$$

$$\Delta E \cdot 94,1 = \text{mg Lactat/ 100 ml Vollblut}$$

5. Pyruvat

Die Bestimmung der Konzentration von Pyruvat im Blut erfolgte nach der enzymatischen Methode der Firma C. F. Boehringer, Mannheim.

Prinzip:

Die Reduktion von Pyruvat zu L-Lactat durch reduziertes Nicotinamid-adenin-dinucleotid wird durch das Enzym Lactatdehydrogenase katalysiert.



Das Gleichgewicht der Reaktion liegt auf der Seite von Lactat und NAD^+ . Die der Pyruvat-Menge äquivalente NADH-Menge, die während der Reaktion verbraucht wird, bestimmt man photometrisch (5).

Reagenzien:

1. Trikaliumphosphatpuffer 0,7 M
2. NADH 2,5 mM
3. LDH 900 U/ml
4. Perchlorsäure 1,0 N

Durchführung:

Sofort nach der Blutentnahme werden 4 ml Vollblut mit 4 ml 1,0 N Perchlorsäure enteiweißt und anschließend 10 Minuten bei ca. 3000 U/min zentrifugiert. In ein Reagenzglas pipettiert man 4 ml des Überstandes und 2 ml des Trikaliumphosphatpuffers. Man mischt und läßt 15 Minuten im Eis/

Wasserbad stehen. Dann filtriert man und bringt das Filtrat auf 25⁰ C. In eine Glasküvette von 1 cm Schichtdicke pipettiert man 2 ml des Überstandes und 0,2 ml der NADH-Lösung. Man mischt mit einem Plastikspatel und bestimmt photometrisch die Extinktion E₁. Dann pipettiert man 0,02 ml der LDH-Lösung dazu. Man mischt und wartet 5 Minuten bis zum Stillstand der Reaktion. Dann wird die Extinktion E₂ gemessen.

Berechnung:

$$\Delta E = E_1 - E_2$$

$$\Delta E \cdot 8,21 = \text{mg Pyruvat/100 ml Vollblut}$$

6. Beta-Hydroxybutyrat

Die Bestimmung der Konzentration von Beta-Hydroxybutyrat im Blut erfolgte nach der enzymatischen Methode der Firma C. F. Boehringer, Mannheim.

Prinzip:

Das Enzym Hydroxybutyratdehydrogenase (HBDH) katalysiert die Oxydation von Hydroxybutyrat zu Acetacetat in Gegenwart von NAD als Wasserstoffakzeptor.



Durch einen Überschuß an NAD und alkalisches Milieu wird das Gleichgewicht der Reaktion völlig auf die Seite von Acetacetat und NADH verschoben. Die dem Hydroxybutyrat äquivalente NADH-Menge wird photometrisch bei einer Wellenlänge von 366 nm bestimmt. Die Methode lehnt sich an die Angaben von H. U. BERGMEYER (2) an.

Reagenzien:

1. Kaliumhydroxyd 0,4 N
2. Kaliumcarbonat 0,13 M
3. Nicotinamid-adenin-dinucleotid 25 mM
4. Hydroxybutyrat-Dehydrogenase 5 mg/ml
5. Perchlorsäure 0,7 N

Durchführung:

Sofort nach der Blutentnahme werden 5 ml Vollblut mit 5 ml 0,7 N Perchlorsäure enteiweißt und anschließend 10 Minuten bei ca. 3000 U/min zentrifugiert. In ein Reagenzglas pipettiert man 3 ml des Überstandes und 1,5 ml der KOH/K₂CO₃-Lösung. Man mischt und läßt 30 Minuten im Eisbad stehen. Anschließend wird zentrifugiert und der Überstand auf 37° C gebracht. In eine Glasküvette von 1 cm Schichtdicke pipettiert man 2 ml des Überstandes und 0,2 ml der NAD-Lösung. Man wartet den Stillstand der Reaktion ab und bestimmt dann die Extinktion E₁. Dann pipettiert man 0,02 ml der HBDH-Suspension dazu. Man mischt und läßt bei 37° C im Wasserbad für 20 - 40 Minuten bis zum Stillstand der Reaktion stehen. Dann wird die Extinktion E₂ gemessen.

Berechnung:

$$E_1 - E_2 = \Delta E$$

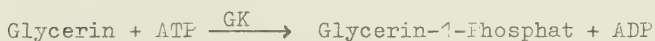
$$\Delta E \cdot 9,70 = \text{mg Hydroxy-Butyrat/ 100 ml Blut}$$

7. Freies Glycerin

Die Bestimmung der Konzentration des freien Glycerin im Serum erfolgte nach der enzymatischen Methode der Firma C.F.Boehringer, Mannheim.

Prinzip:

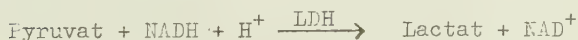
Durch das Enzym Glycerokinase (GK) wird Glycerin in Glycerin-1-Phosphat überführt. Die Phosphatgruppe liefert das energiereiche Adenosintriphosphat.



Das Enzym Pyruvatkinase (PK) katalysiert die Bildung von Pyruvat aus Phosphoenolpyruvat (PEP), wobei das entstandene ADP wieder in ATP übergeführt wird.



Pyruvat wird durch das Enzym Lactatdehydrogenase (LDH) zu Lactat reduziert, wobei NADH in NAD übergeht.



Die während der Reaktion verbrauchte Menge NADH ist der Glycerin-Menge äquivalent und wird photometrisch bei einer Wellenlänge von 366 nm bestimmt. Die Methode lehnt sich an die Angaben von M. EGG-STEIN und F.H. KREUTZ (6).

Reagenzien:

1. Triäthanolaminpuffer 0,1 M
MgSO₄ 4mM
2. NADH 6 mM, ATP 33 mM, PEP 11 mM
3. LDH ≥ 300 U/ml, PK ≥ 150 U/ml
4. GK ≥ 150 U/ml

Durchführung:

In Glasküvetten von 1 cm Schichtdicke pipettiert man 2,5 ml der Pufferlösung, 0,1 ml der Lösung mit NADH, ATP und PEP. Dazu pipettiert man 0,5 ml des zu untersuchenden Serums und 0,02 ml der Lösung mit LDH und PK. Man mischt und läßt ca. 10 Minuten bei Raumtemperatur bis zum Stillstand der Reaktion stehen. Dann mißt man Extinktion E_1 bei einer Wellenlänge von 366 nm. Dann pipettiert man 0,02 ml der Glycerokinase dazu. Man mischt und wartet ca. 10 Minuten bis zum Stillstand der Reaktion. Dann bestimmt man die Extinktion E_2 .

Berechnung:

$$E_1 - E_2 = \Delta E$$

$$\Delta E \cdot 17,5 = \text{mg freies Glycerin} / 100 \text{ ml}$$

8. Anorganisches Phosphat

Die Bestimmung des anorganischen Phosphat im Serum erfolgte nach der Biochemica-Test-Combination der Firma C.F. Boehringer, Mannheim.

Prinzip:

In saurer Lösung bildet anorganisches Phosphat mit Ammoniummolybdat und Ammoniumvanadat einen gelbgefärbten Komplex. Die Farbintensität dieses Komplexes ist der Phosphatkonzentration proportional und kann bei einer Wellenlänge zwischen 400 und 420 nm photometrisch bestimmt werden. Die Methode lehnt sich an die Angaben von D.B. ZILVERSMIT et al. (28) an.

Reagenzien:

1. Ammoniumvanadat
2. Ammoniummolybdat
3. Trichloressigsäure 1,2 N

Durchführung:

0,2 ml Serum werden mit 2 ml Trichloressigsäure enteiweißt, 10 Minuten stehen gelassen und dann 10 Minuten bei 3000 U/min zentrifugiert. Der klare Überstand wird zur Bestimmung verwendet. In Reagenzgläser pipettiert man 1 ml des Überstandes und je 1 ml des Ammoniumvanadat und Ammoniummolybdat. Für den Leerwert wird statt des Überstandes 1 ml Trichloressigsäure verwendet. Man mischt und mißt nach 10 Minuten die Ex-

tinktion der Probe gegen den Leerwert bei einer Wellenlänge von 405 nm. Zur Kontrolle wird ein verdünnter und ein unverdünnter Standard mitgeführt.

Berechnung:

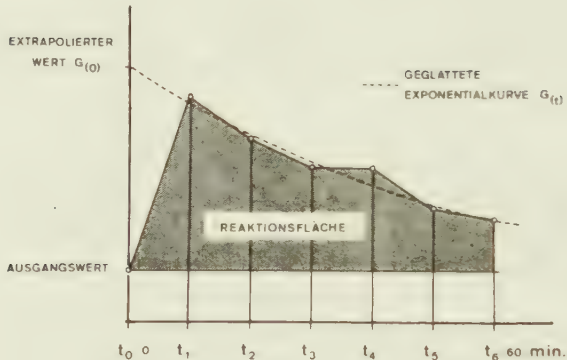
$$E_{\text{Probe}} \cdot 42,2 = \text{mg anorg. Phosphat/ 100 ml Serum}$$

IV. STATISTISCHE METHODEN

Die statistische Auswertung erfolgte im Rechenzentrum der Universität Erlangen-Nürnberg mit Hilfe des Programmsystems Statsys und mit eigenen Programmen des Instituts für Medizinische Statistik und Dokumentation der Universität Erlangen-Nürnberg (Direktor: Prof. Dr. L. HORBACH).

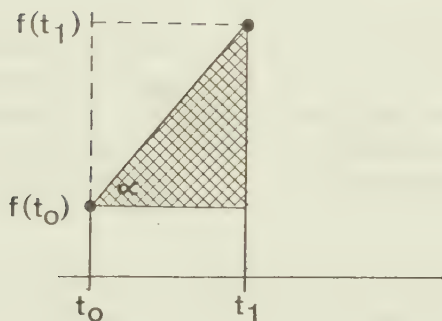
1. Zunächst wurde eine Deskription der Verteilung der Variablen im Mittelwert, Standardabweichung, Spannweite von den erhaltenen Meßergebnissen vorgenommen.
- 1.1. Ferner interessierte der Vergleich der Variablen an verschiedenen Untersuchungszeitpunkten. Um aus der Menge von Einzelwerten eine einzige charakterisierende Zahl zu erhalten, war eine Datenreduktion notwendig. Zur Datenreduktion boten sich folgende zwei Möglichkeiten an:
 - 1.1.1. Die Glucosetoleranz (k-Wert) wurde mathematisch ausgehend von dem Modell des exponentiellen Abfalls der Blutglucose ermittelt. Dabei konnte man davon ausgehen, daß zum Zeitpunkt $t_1 = 5$ Minuten nach Beendigung der Glucoseinjektion, im gesamten Verteilungsraum die Blutglucosekonzentration ausgeglichen war.
 - 1.1.2. Die Reaktionsflächen wurden für Insulin und Glucose im gesamten Meßzeitraum (60 Minuten) ermittelt.

$$\begin{aligned} \text{RF} &= \frac{1}{6} \sum_{i=1}^6 (f(t_i) - f(t_0)) \cdot \Delta t \\ &= \frac{1}{6} \sum_{i=1}^6 f(t_i) \cdot \Delta t - f(t_0) \cdot \Delta t \end{aligned}$$



Für das Gesamtkollektiv war diese Berechnung der Reaktionsflächen für sechs Zeitpunkte möglich. Es wurde darauf geachtet, daß keine einzelnen Werte fehlen. Bei der Berechnung der Reaktionsfläche könnten die Fehler dann stark zunehmen, wenn einzelne Werte nicht vorliegen, insbesondere am Anfang oder Ende des Meßzeitraumes, bzw. an zwei benachbarten Meßzeitpunkten.

- 1.1.3. Da die Glucosetoleranz weitgehend durch die initiale Insulinfreisetzung bestimmt wird, war ein einfaches Modell der Berechnung einer weiteren Reaktionsfläche verwendbar:



Dann ist $RF = f(t_1) - f(t_0)$

Dieses Vorgehen kann als Reaktionsfläche, "Steigungs"-Winkel, der Insulinkurve von 0 auf 5 Minuten, oder einfach als Insulinzunahme (Δ -Insulin) bezeichnet werden.

2. Statistische Vergleichsmethoden

2.1. Beim Vergleich zweier "mittlerer Verlaufskurven" (d.h. der Verläufe der Mittelwerte) wird vom optischen Bild ausgegangen. Die Höhe der Kurve, die Abweichungen vom Ausgangswert, Lage der Maxima bzw. Minima sowie die Schnelligkeit des Abfalls werden dabei ausreichend beschrieben.

2.2. Zusammenhang von initialer Insulinfreisetzung (Δ -Insulin) und k-Wert

Der lineare Zusammenhang wird gemessen durch den Korrelationskoeffizienten ($r = 0$, kein Zusammenhang; $r \rightarrow 1$, positiver Zusammenhang; $r \rightarrow -1$, negativer Zusammenhang). Dabei kann getestet werden, ob r nur zufällig von 0 verschieden ist. Außerdem

ist die Berechnung der Regressionsgeraden Δ -Insulin = f (k-Wert) möglich (= "Beste" Gerade durch die Punktwolke). Die Steigung der Regressionsgeraden hat dasselbe Vorzeichen wie r, insbesondere ist $r = 0$ äquivalent zu $b = 0$.

2.3. Varianzanalyse

Eine Varianzanalyse respektive t-Test zum Vergleich der Reaktionsflächen war anschließbar. Als einheitliches Signifikanzniveau wurde $\alpha = 5\%$ gewählt. Bei der Schilderung der Ergebnisse ist der Hinweis auf einen Unterschied in diesem Sinne gemeint. Dabei sind jedoch folgende Punkte zu beachten:

Die Signifikanzen der Tests können stark voneinander abhängig sein. Man wird bei Anwendung vieler Tests auch viele "zufällige Signifikanzen" erhalten; z.B. wird man bei einer Signifikanzschranke von $\alpha = 5\%$ auch bei völlig homogenem Material im Mittel ein signifikantes Ergebnis erhalten, wenn man 20 verschiedene Tests durchführt (Problem der multiplen Tests) (25).

V. ERGEBNISSE

1. Mittelwertsvergleiche

1.1. Blutglucose

Beim Vergleich der Mittelwerte fällt auf, daß Frauen mit einem Mammacarcinom nach Injektion von Glucose zu allen Meßzeitpunkten höhere Glucosekonzentrationen haben als Frauen mit einem gutartigen Befund (Abb. 1). Die Nüchternkonzentrationen sind in beiden Kollektiven mit etwa 105 mg/100 ml gleich. Die höheren Mittelwerte bei Frauen mit einem Carcinom sind aber nicht verschieden zu den Mittelwerten der Frauen mit einem gutartigen Brustbefund.

Glucose
mg/100ml

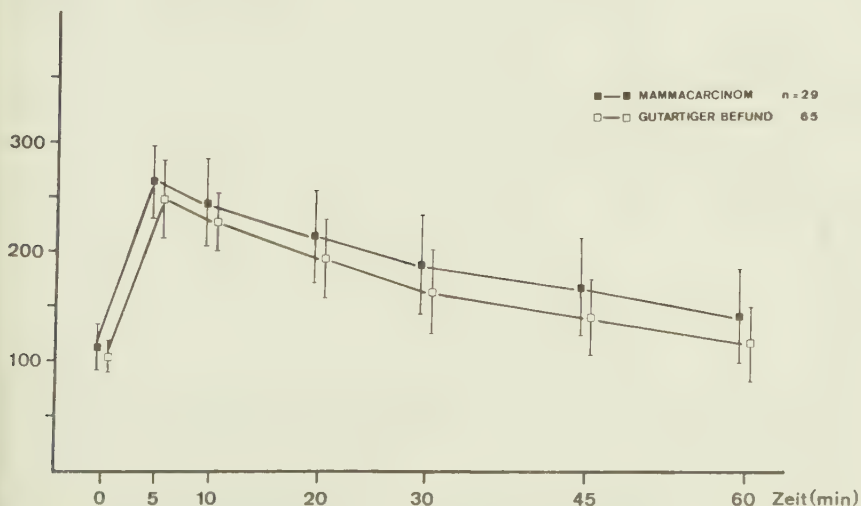


Abb.1: Blutglucose bei Frauen mit gut- und bösartigen Brustbefunden nach i.v. Injektion von Glucose (0,33 g/kgKG) (SEM)

1.2. Seruminsulin

Eine lang anhaltende, eher starre Insulinfreisetzung auf den Glucosereiz ist bei Frauen mit einem Mammacarcinom zu beobachten. Beim Vergleich der Mittelwerte liegen die Insulinkonzentrationen zu den Untersuchungszeitpunkten 30, 45 und 60 Minuten höher als bei Frauen mit einem gutartigen Brustbefund. Das Maximum der Insulinfreisetzung ist zum Zeitpunkt 5 und 10 Minuten in beiden Kollektiven erreicht. Es gilt zu berücksichtigen, daß die Nüchternkonzentrationen bei Frauen mit einem Carcinom im Mittel höher sind als bei Frauen mit einem gutartigen Befund (Abb. 2).

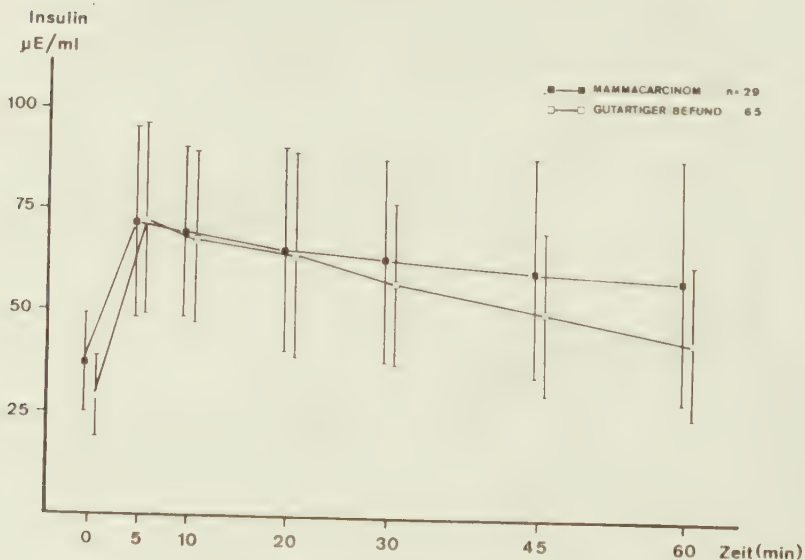


Abb.2: Seruminsulin bei Frauen mit gut- und bösartigen Brustbefunden nach ivGTT (0,33 g/kgKG) (SEM)

1.3. Glucosetoleranz / k-Werte

Ausgehend von dem Modell des exponentiellen Abfalls der Glucose wurden die k-Werte rechnerisch ermittelt. Deutlich höhere k-Werte finden sich bei Frauen mit einem gutartigen Brustbefund ($\bar{x} = 1,42 \pm 0,42$) im Vergleich zu Frauen mit einem Carcinom ($\bar{x} = 1,19 \pm 0,45$).

Von den 29 Frauen mit einem Krebs hatten 10 eine pathologische Glucosetoleranz mit k-Werten $< 1,0$. Von 65 Frauen mit einem gutartigen Befund hatten dagegen nur 7 einen k-Wert $< 1,0$.

Berücksichtigt man die Morphologie bei den Frauen mit einem gutartigen Brustbefund so fällt auf, daß sich die pathologische Glucosetoleranz ausschließlich bei Frauen fand, die morphologisch das Kriterium der Epithelproliferation zeigten (proliferierende Papillomatose $n = 3$; proliferierende Mastopathie $n = 3$; lobuläres Carcinoma in situ $n = 1$).

- 1.4. Blutglykogen, Lactat, Pyruvat, Beta-Hydroxybutyrat, freies Glycerin, anorganisches Phosphat

Tab. 1 zeigt die Konzentrationen der oben genannten Parameter zu den Zeitpunkten nüchtern und nach Glucoseinjektion zum Zeitpunkt 30 und 60 Minuten. Unterschiedliche Konzentrationen beim Vergleich der beiden Kollektive finden sich nicht. Ebenso konnte eine signifikante Veränderung der Konzentration bei den genannten Parametern nach Glucoseinjektion nicht gefunden werden. Bei der Durchsicht der Einzelwerte des Blutglykogen fiel aber auf, daß bei Frauen mit einem Carcinom, bzw. bei Frauen mit pathologischer GT ganz allgemein zu allen Meßzeitpunkten höhere Konzentrationen zu messen waren.

Tab.1: Konzentration von Blutglykogen, Lactat, Pyruvat, Beta-Hydroxybutyrat, freiem Glycerin und anorganischem Phosphat nüchtern, 30 und 60 Minuten nach i.v. Belastung mit Glucose (0,33 g/kg KG) bei Frauen mit gut- und bösartigen Brustbefunden

Blutglykogen (mg/100 ml)

	nüchtern	30 min	60 min
gutartiger Befund	4,70 $\pm$ 2,6	4,53 $\pm$ 2,3	4,88 $\pm$ 2,6
Carcinom	4,92 $\pm$ 2,1	4,46 $\pm$ 2,3	4,64 $\pm$ 2,2

Lactat (mg/100 ml)

	nüchtern	30 min	60 min
gutartiger Befund	9,93 $\pm$ 3,1	12,13 $\pm$ 3,5	11,76 $\pm$ 3,7
Carcinom	12,77 $\pm$ 7,7	12,15 $\pm$ 3,2	12,02 $\pm$ 3,8

Pyruvat (mg/100 ml)

	nüchtern	30 min	60 min
gutartiger Befund	0,71 $\pm$ 0,2	0,93 $\pm$ 0,3	0,84 $\pm$ 0,2
Carcinom	0,81 $\pm$ 0,2	0,96 $\pm$ 0,3	0,90 $\pm$ 0,3

Beta-Hydroxybutyrat (mg/100 ml)

	nüchtern	30 min	60 min
gutartiger Befund	$0,93 \pm 0,4$	$0,76 \pm 0,2$	$0,70 \pm 0,3$
Carcinom	$1,07 \pm 0,5$	$0,75 \pm 0,3$	$0,68 \pm 0,2$

Freies Glycerin (mg/100 ml)

	Nüchtern	30 min	60 min
gutartiger Befund	$1,77 \pm 0,3$	$0,85 \pm 0,3$	$0,90 \pm 0,3$
Carcinom	$1,35 \pm 0,6$	$0,98 \pm 0,3$	$0,95 \pm 0,3$

Anorganisches Phosphat (mg/100 ml)

	nüchtern	30 min	60 min
gutartiger Befund	$3,52 \pm 0,8$	$3,40 \pm 1,0$	$3,36 \pm 0,9$
Carcinom	$3,56 \pm 0,7$	$3,38 \pm 0,8$	$3,36 \pm 0,8$

2. Reaktionsflächenvergleiche

2.1. Reaktionsfläche für Glucose

Mit 90,6 mg/100 ml liegt die Konzentrationsfläche nach Glucosereiz bei Frauen mit einem Mammacarcinom deutlich höher als bei Frauen mit einem gutartigen Brustbefund (78,2 mg/100 ml). Der Befund ist mit $p \leq 0,05$ verschieden ($t_g = 2,19$; 93 FG).

2.2. Reaktionsfläche für Insulin

Eher eine negative Beziehung ($t_i = 0,62$; 93 FG) finden sich beim Vergleich der Reaktionsflächen für Insulin. Der Befund ist nicht verschieden. Dabei gilt es zu berücksichtigen, daß die Ausgangswerte (= Nüchternkonzentrationen) den Bezugspunkt darstellen.

3. Beziehung Initiale Insulinfreisetzung (Δ -Insulin)-Glucosetoleranz; Korrelation/Regression

In beiden Kollektiven besteht ein positiver linearer Zusammenhang zwischen k-Wert und initialer Insulinfreisetzung. Bei Frauen mit einem Carcinom beträgt der Korrelationskoeffizient $r = 0,59$; bei Frauen mit einem gutartigen Befund $r = 0,25$ (Abb.3/4). Im besonderen Maße wird bei Frauen mit einem Carcinom und höherem k-Wert initial mehr Insulin freigesetzt. Diese Beziehung ist bei Frauen mit einem gutartigen Befund nicht so deutlich ausgeprägt. Zur Aufrechterhaltung der Glucosehomöostase wird bei Frauen mit einem Carcinom aber besonders zum Ende des Untersuchungszeitraumes anhaltend mehr Insulin sezerniert (Abb. 2). Man kann sagen, daß bei Frauen mit einem Krebs und normaler Glucosetoleranz, die Homöostase für Glucose unter anderem durch die rasche und vermehrte Insulinausschüttung bedingt ist (Abb. 4).

Δ INSULIN
 $\mu\text{E/ml}$

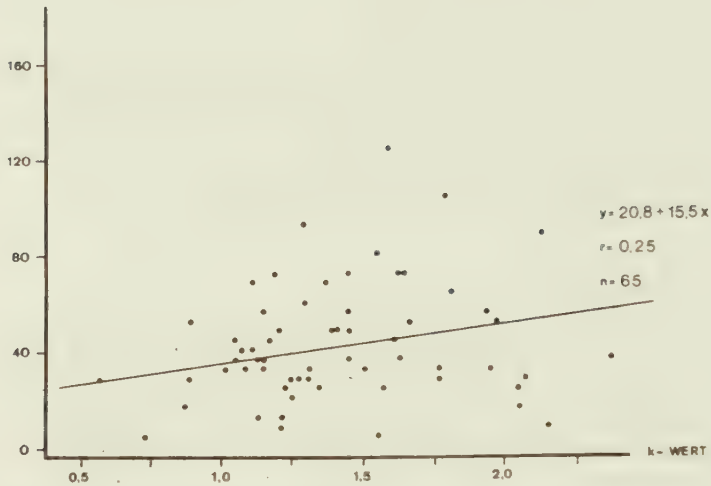


Abb.3: Korrelation/Regression Δ -Insulin und k-Wert bei Frauen mit einem gutartigen Brustbefund

Δ INSULIN

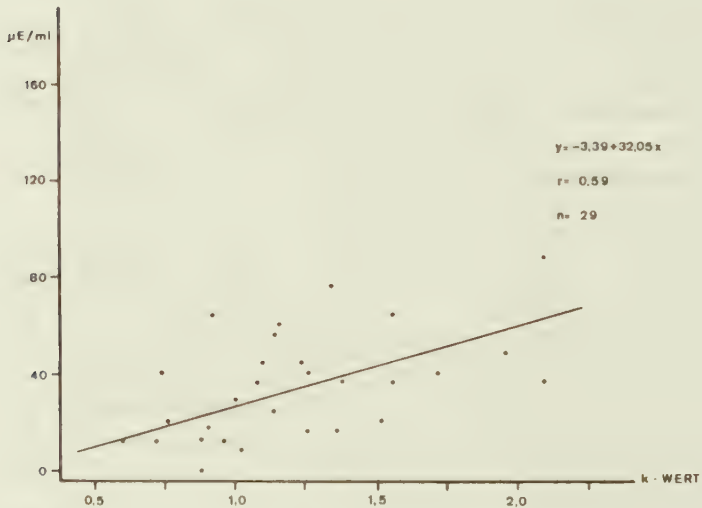


Abb.4: Korrelation/Regression Δ - Insulin und k-Wert bei Frauen Mit einem Mammacarcinom

VI. BESPRECHUNG

Das Zusammentreffen von pathologischer Glucosetoleranz und einem Carcinom der Mamma konnte auch in dieser Studie nachgewiesen werden. Die Annahme, wonach ein Diabetes mellitus ein ungünstiges Terrain für die Entstehung von bösartigen Geschwülsten abgibt, kann nach den klinischen Erfahrungen an der Erlanger Universitäts-Frauenklinik nicht bestätigt werden. Vielmehr liegt die Diabetes Häufigkeit des von uns in den letzten 6 Jahren ausgewerteten und beobachteten stationären Krankengütes weit über der heute bekannten Diabetes-Morbidität. Frühere Untersuchungen hatten gezeigt, daß eine Abhängigkeit der diabetischen Stoffwechsellaage vom höheren Lebensalter oder vom Übergewicht nicht besteht (20/21). Die Zunahme der Behandlungsfälle von Mammacarcinom in den letzten Jahren ist an der Erlanger Klinik nachweisbar (13). Das Interesse konzentrierte sich nicht nur auf die Frage, in welcher Häufigkeit ein Diabetes mellitus gleichzeitig mit einer malignen Geschwulst anzutreffen ist. In der vorliegenden Studie wurden Patienten mit bekannter diabetischer Stoffwechsellaage aus dem Kollektiv herausgehalten. Von 29 Frauen mit einem Carcinom hatten 10 eine pathologische Glucosetoleranz, von 65 Frauen mit einem gutartigen Brustbefund dagegen nur 7. Bei diesen 7 Frauen mit einem gutartigen Befund konnte aber das Kriterium der Epithelproliferation oder ein Carcinoma in situ nachgewiesen werden. Bei dem überwiegenden Teil der diabetischen Frauen handelte es sich um einen sogenannten Altersdiabetes. Zur Hälfte waren diätetische Maßnahmen zur Einstellung der Stoffwechselstörung ausreichend. Nur in einem Fall waren betazytotrope

Substanzen zur Einstellung der diabetischen Stoffwechsellage nicht ausreichend. Auch diese Untersuchungen zeigten, daß die allgemeine Ansicht, eine verzögerte oder gehemmte Insulinfreisetzung sei die häufigste metabolische Störung des Diabetes mellitus, für ein diabetisches Frühstadium nicht unbedingt zu gelten braucht (10/11/24).

Bei der Definition von Risikofaktoren für einen Brustkrebs kann diskutiert werden, ob eine diabetische Stoffwechsellage dieser Entwicklung Vorschub leistet, oder ob es sich um einen metabolischen Defekt nach einer Krebserkrankung handelt. Ähnlich wie bei Frauen mit einem Brustkrebs weisen sich Frauen mit einem Endometriumkrebs durch ähnliche somatische, klinische und metabolische Charakteristika aus. Eine Koinzidenz von Endometriumkrebs und pathologischer Glucosetoleranz wurde in 50% der Fälle an der Erlanger Frauenklinik festgestellt (19). In der Übereinstimmung mit diesem Befund kann eine einheitliche endokrine Hormonkonstellation bei Patienten mit einem Brust- und Endometriumkrebs diskutiert werden (21/26). Basierend auf dieser Annahme kann die Glucoseintoleranz als die Folge einer Störung des Endokriniums angesehen werden.

Die Frage, ob ein Diabetes mellitus einen hemmenden Einfluß bei der Entstehung maligner Geschwülste ausübt oder nicht, berührt eng den intermediären Stoffwechsel. Dabei nimmt offensichtlich der Krebs von Diabetikern in biologischer Hinsicht eine spezielle Stellung ein (11).

CARTER berichtet über erhöhte Wachstumshormonspiegel und verlängerte Insulinsekretion bei Frauen mit Brustkrebs (3). Auch in der vorliegenden Studie konnte nachgewiesen

werden, daß bei Aufrechterhaltung der Glucosehomöostase Frauen mit einem Brustkrebs initial rascher und vermehrt Insulin freisetzen. Man kann zudem annehmen, daß bei Glucoseintoleranz diese durch die gestörte periphere Utilisation bedingt ist. Parameter des Fettstoffwechsels waren unter der Belastung mit Glucose nicht verändert. Die Konzentrationen des Blutglykogen sind im Vergleich zu Normalbefunden gering erhöht; verändern sich aber unter der Belastung mit Glucose nicht (Tab. 1). BAUER betonte (1), daß nach den bisher vorliegenden Untersuchungen ein hoher Glykogengehalt, z.B. der Geschwulstzellen keine krebsspezifische Eigenschaft darstellt. Ein Beweis ist hierfür bisher nicht erbracht worden. Hohe Blutglykogenkonzentrationen sind sowohl bei Frauen mit einem Diabetes mellitus (26) ebenso wie bei Frauen mit gut- und bösartigen Neubildungen (18) bekannt. PANELLA (22) glaubte, daß bei der niedrigen Glykogenkonzentration beim Diabetes das Gewebe für eine neoplastische Veränderung nicht vorbereitet ist, es sei denn, die Aufnahme von Glykogen ist durch eine Insulintherapie normalisiert. Für diese Ansicht würde im umgekehrten Sinne sprechen, daß bei geringfügig erhöhten Glykogenkonzentrationen und einem Carcinom gleichzeitig aber auch erhöhte Insulinspiegel gefunden wurden. Diese Auffassung kann durchaus mit der relativ großen Zahl der Fälle von gleichzeitig mit dem Malignom entdeckten Diabetes mellitus in Einklang gebracht werden.

Auch die vorliegenden Befunde geben keine Antwort darauf, wo die Grenze zwischen geordneten Regulationen und Dysregulationen im Kohlenhydratstoffwechsel bei Frauen mit einem Mammacarcinom zu suchen ist. Auffallend ist der Befund der vorliegenden Untersuchung, daß auf den

adäquaten Reiz für die Insulinsekretion - nämlich die Glucoseinjektion - die Insulinkonzentration im Serum verstärkt ist. Ein Insulinmangel liegt nicht vor. Eine Minderung der Utilisation von Glucose in der Peripherie muß daher angenommen werden. In der Regel wird aber die Glucosehomöostase durch eine vermehrte Insulinbereitstellung aufrecht-erhalten. Wie bereits erwähnt und aus früheren Untersuchungen bekannt, kann Übergewicht als Ursache dieser erhöhten Insulinsekretion im vorliegenden Kollektiv nicht herangeführt werden. Trotz einer Vielzahl von experimentellen Untersuchungen ist es nicht gerechtfertigt, die Beziehung zwischen sekretorischer Funktion der B-Zelle und intrazellulärem Stoffwechsel der Glucose etwa als gesichert anzusehen. Die Frage, ob diese metabolischen Störungen entweder einen Patienten verdächtig machen für eine Krebserkrankung oder ob sie Auswirkungen des Tumors sind, muß offen bleiben.

VII. ZUSAMMENFASSUNG

An der Erlanger Universitäts-Frauenklinik war aufgefallen, daß Frauen mit einem Brustkrebs in 22% der Fälle eine diabetische Stoffwechsellage aufwiesen. Die Diagnose Carcinom und Diabetes mellitus wurde in über 90% der Fälle gleichzeitig gestellt. Die Glucosetoleranz wurde mittels einer oralen Belastung mit Glucose überprüft.

Ziel der Studie war es, prospektiv bei Frauen, die zur Abklärung eines Brustbefundes stationär aufgenommen wurden, die intravenöse Glucosetoleranz zu überprüfen. Gleichzeitig sollte die Freisetzung von Insulin auf den Glucosereiz gemessen werden. Die Konzentration des Blutglykogens als weiterem Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels sollte neben den Konzentrationen des Lactat, Pyruvat, Beta-Hydroxybutyrat, freiem Glycerin und anorganischem Phosphat als Parameter des Fettstoffwechsels ebenfalls unter der Belastung mit Glucose bestimmt werden.

Es wurden insgesamt 94 Frauen untersucht. Nach dreitägiger kohlenhydratreicher Ernährung wurde mit 0,33 g Glucose/kg KG intravenös belastet.

Nach Tumorexcision bzw. Biopsie des verdächtigen Bezirkes und Aufarbeitung des Materials wurden folgende Diagnosen gestellt:

Lipom, Granulom, Fibrose, unauffälliges Gewebe	n = 15
Fibroadenom	n = 17

Mastopathia cystica fibrosa	n = 10
Papillom	n = 7
Proliferierende Papillomatose	n = 7
Proliferierende Mastopathie	n = 6
Lobuläres Carcinoma in situ	n = 3
Carcinom	n = 29

Von 29 Frauen mit einem Carcinom hatten 10, von 65 Frauen mit einem gutartigen Brustbefund 7 eine pathologische Glucosetoleranz ($k < 1,0$). Diabetische Frauen mit einem gutartigen Befund waren ausschließlich in der Gruppe zu finden, die das Kriterium der Epithelproliferation bzw. ein lobuläres Carcinoma in situ aufwiesen. Die Reaktionsflächen für Glucose nach IV GTT ist bei Frauen mit einem Mammacarcinom gegenüber Frauen mit einem gutartigen Brustbefund deutlich erhöht ($p \leq 0,05$). Zur Aufrechterhaltung der Glucosehomöostase bei Frauen mit einem Mammacarcinom ist eine anhaltende und vermehrte Insulinfreisetzung notwendig. Die gemessenen Parameter des Fettstoffwechsels sind in beiden Kollektiven nicht verschieden und liegen im Normbereich.

Die Incidenz von Brustkrebs und pathologischer Glucosetoleranz konnte in der prospektiven Studie bestätigt werden. Auch diese Untersuchung zeigt, daß eine verzögerte oder gehemmte Insulinfreisetzung als die häufigste metabolische Störung des Diabetes, für ein diabetisches Frühstadium nicht unbedingt zu gelten braucht.

VIII. LITERATUR

1. BAUER, K.H.: Das Krebsproblem.
Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg (1963).
2. BERGMAYER, H.U. und E. BERNT:
Enzym.biol.clin. 5, 65 (1965).
3. CARTER, A.C., B.W. LEFKON, M. FARLIN, E.B. FELDMANN:
Metabolic parameters in women with metastatic breast cancer.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 40, 260 (1975).
4. CATT, K.J., G.W. TREGGAR:
Science 158, 1570 (1967).
5. CZOK, R. und W. LAMPRECHT:
In H.U. Bergmayer:
Methoden der enzymatischen Analyse,
3.Aufl., Bd. II, Verlag Chemie,
Weinheim 1974, S. 1491.
6. EGGSTEIN, M. und F.H. KREUTZ:
Eine neue Bestimmung der Neutralfette
im Blutserum und Gewebe.
Klin.Wschr. 44, 262 (1966).
7. FÖRSTER, H., H. MEHNERT:
Methoden der Kohlenhydratbestimmung,
Hdb. der Kinderheilkunde Bd. II/1
Springer, Berlin 1966, S. 762.
8. GAL, F.: Klin.Wschr. 9,2106 (1931).

9. GRUBE, F.O., E. STROBEL:
Beobachtungen bei 600 Endometriumcarcinomen.
Arch.Gynäk. 211, 558 (1971).
10. HASLBECK, M., H. PRÖLS, H. FÖRSTER und H. MEHNERT:
Stoffwechseluntersuchungen zur oralen Glucosetoleranz bei gesunden und subklinischen Diabetikern.
Zschr.Ernährungswiss.Suppl. 15, 108 (1973).
11. HERBERT, V., K. LAU, C. GOTTLIEB and S. BLEICHER:
Coated charcoal immunoassay of insulin,
J.clin. Endocr. 25, 1043 (1965).
12. HOHORST, H.J.:
In H.U. Bergmeyer:
Methoden der enzymatischen Analyse
2. Aufl., Bd. II, Verlag Chemie,
Weinheim 1970, S. 1425.
13. KINDERMANN, G.:
Auswirkung der Vorsorgeuntersuchung auf die operative Gynäkologie,
Tag. der Bayer. Gesellschaft für Geburtshilfe und Frauenheilkunde 28./29.5.1976, München.
14. KLEINERT, H.:
Diabetes mellitus und maligne Geschwülste,
Med. Klin. 62, 18 (1967).
15. KRÜGER, B.:
Z. Krebsforsch. 50, 126 (1940).
16. MAASS, H., H. SACHS:
Epidemiologie des Mammacarcinoms.
Der Internist 13, 326 (1972).

17. MEHNERT, H., H. SEWERING, W. REICHSTEIN, H. VOGT:
Früherfassung von Diabetikern in
München 1967/68,
DMW 43, 2044 (1968).
18. MUCK, B.R. und G. HOMMEL:
.Glykogen im Blut und Gewebe bei Frauen
mit Uterus myomatosus und Endometriose,
Arch. Gynäk. z.Zt. im Druck.
19. MUCK, B.R., S. TROTNOW:
Endometriumcarcinom und pathologische
Glucosetoleranz,
Arch. Gynäk. 216, 301 (1974).
20. MUCK, B.R., S. TROTNOW and G. HOMMEL:
Cancer of the Breast, Diabetes and Pa-
thological Glucose Tolerance,
Arch. Gynäk. 220, 73 (1975).
21. MUCK, B.R., S. TROTNOW, H. EGGER and G. HOMMEL:
Altered|carbohydrate metabolism in Breast
cancer and benign Breast Affections,
Arch. Gynäk. 221, 83 (1976).
22. PANELLA, A.: Zit. n. Med. Tribune 2 (1966).
23. PAULI, K.H., S. TROTNOW:
Zur Epidemiologie des Mammacarcinoms,
Arch. Gynäk. 213, 271 (1973).
24. REAVEN, G., A. SILBERS and J. FARQUHAR:
Study of relationsship between plasma
insulin concentration of efficency of
glucose uptake in normal and mildly
diabetic subjects,
Diabetes 19, 571 (1970).

25. SACHS, L.: Statistische Auswertungsmethoden,
Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York
1972 S. 426.
26. SCHINDERA, J.:
Vergleichende Blutglykogenbestimmungen bei
Männern und Frauen verschiedenen Alters,
sowie bei Schwangeren und Diabetikern,
Inaugural Dissertation München 1967.
27. WYNDER, E.W.:
Identification of women at high risk for
breast cancer,
Cancer 24, 1235 (1969).
28. ZILVERSMIT, D.B. and A.K. DAVIS:
J. Lab. clin. Med. 35, 155 (1950).

Lebenslauf

Am 11. August 1949 wurde ich, Annemarie Röhrig geb. Drechsel, als Tochter des Kaufmannes Wilhelm Drechsel und seiner Ehefrau Margarete Drechsel, geb. Dietsch in Nürnberg geboren.

Dort besuchte ich von 1955 bis 1960 die Volksschule und anschließend das humanistische Melanchthon Gymnasium, an dem ich im Juni 1969 das Reifezeugnis erhielt.

Im Wintersemester 1969/70 begann ich in Erlangen das Studium der Medizin. Hier legte ich nach dem Sommersemester 1970 die naturwissenschaftliche Vorprüfung und nach dem Wintersemester 1971/72 die ärztliche Vorprüfung ab. Am 5. August 1975 beendete ich das Medizinische Staatsexamen mit Erfolg.

Erlangen, im Dezember 1976

Annemarie Röhrig, geb. Drechsel

Herrn Professor Dr. K. G. Ober danke ich für die Möglichkeit, die Untersuchungen an der Universitäts-Frauenklinik durchführen zu können.

Herrn Dr. Bernd R. Muck gilt mein besonderer Dank für die Überlassung des Themas und die Hilfestellung und Beratung bei der Durchführung der Arbeit.

Ebenso gilt mein Dank Herrn Dr. Hommel, Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation der Universität Erlangen- Nürnberg, für die statistische Auswertung der Ergebnisse.

Frl. Geigenberger (MTA) danke ich für die Durchführung der Insulinbestimmung, da ich diese aus strahlenschutztechnischen Gründen nicht selbst durchführen konnte.

Copy - Center 2000

852 ERLANGEN · Obere Karlstr. 30
Tel. 09131-26197